

· 药物研究 ·

补肾方药对骨质疏松防治的实验研究

李恩 孔德娟 杨学辉 刘素彩 支会英 李芳芳 刘和娣

【摘要】 目的 探讨补肾方药对骨质疏松的防治作用及其机理。**方法** 本研究选用3种模型、即地塞米松和卵巢切除所诱发的骨质疏松模型,自然衰老的大鼠骨质疏松模型,并予以中药治疗。测定大鼠骨密度、骨代谢相关生化指标及骨形态计量学指标及基因表达分析。**结果** 补肾方药可显著提高地塞米松所致骨质疏松大鼠的骨密度、血清骨钙素水平,降低尿钙排泄,同时,促进骨组织中I型胶原和LMP-1 mRNA表达,补肾方药还提高小肠黏膜CaBp-D9K基因表达,从而使小肠黏膜钙结合蛋白(CaBp)的合成增加,促进小肠对钙的吸收;补肾方药可提高卵巢切除所诱发的骨质疏松大鼠的骨密度,促进骨组织中I型胶原 mRNA 及小肠黏膜中VDR mRNA的表达,提高卵巢切除大鼠血清雌激素的水平,同时,提高骨组织中雌激素受体 α 和 β (ER α , ER β)的表达,增加雌激素对骨代谢的调节作用;补肾方药改善老年骨质疏松大鼠骨代谢,降低尿钙排泄,通过提高骨转换,主要是促进骨形成防止骨量丢失。**结论** 补肾方药通过多环节、多途径,调节骨质疏松大鼠的骨形成与骨吸收,使其达到骨形成与骨吸收相偶联,而防治骨质疏松。

【关键词】 补肾方药; 骨质疏松; 骨密度; 基因表达

Effects of kidney-tonifying chinese medicinal herbs on prevention of rat osteoporosis Li En, KONG De-juan, YANG Xuehui, et al. Research Section for Basic Theory of Combined Traditional Chinese and Western Medicine Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

【Abstract】 Objective To study the preventive effects of kidney-tonifying Chinese medicinal herbs on rat osteoporosis. **Methods** Dexamethasone (DEX)-treated or ovariectomized or senile rats were given kidney-tonifying Chinese medicinal herbs (TKM) to protect rats from bone loss. Bone mineral density and bone metabolism-associated biochemical markers were determined. Bone histomorphometric indexes were assessed and the expression of gene was analyzed. **Results** (1) Kidney-tonifying herbs (KTH) increased BMD of the DEX-induced osteoporotic rats, promoted the expression of collagen type I and LMP-1, significantly increased the levels of serum osteocalcin, decreased the excretion of urine Ca. KTH promoted the expression of CaBp-D9K gene, which promoted the absorption of Ca in the intestine. (2) KTH protected the ovariectomized rats from bone loss, promoted expression of collagen type I and estrogen receptor α and β mRNA in bone tissue and the expression of the vitamin D receptor (VDR) mRNA in the intestine mucosa cells. KTH significantly increased the levels of serum estrogen in the ovariectomized rats. (3) Results of bone histomorphometric study: trabecular bone volume % (TBV%), trabecular bone formation surface % (TFS%) and trabecular bone resorption surface % (TRS%) from senile rats' tibias were lower than those from young rats' tibias. These results suggested that bone metabolism of senile osteoporosis belonged to low turnover. KTH increased TBV%, TFS% and TRS%, decreased the level of urine Ca/Cr in senile rats. KTH promoted bone turnover, but its main effects were to increase bone formation so as to prevent senile rats from bone loss. **Conclusion** KTH modulate the bone formation and bone resorption, facilitating the coupling of bone formation and resorption to prevent bone loss in many ways.

【Key words】 Kidney-tonifying chinese medicinal herbs; Bone mineral density; Osteoporosis; Gene expression

随着人口的老龄化,骨质疏松成为威胁老年人健康的重大问题之一。目前,骨质疏松的发病机理尚不完全清楚,对骨质疏松的治疗主要以抑制骨吸收的药物为主,绝经后骨质疏松多采用激素替代疗

法,虽有较好的疗效,但副作用较大^[1,2]。

中医学认为:“肾为先天之本,主生长发育”,“肾藏精主骨生髓”,如肾精亏损则不能滋养全身之骨。因此,我们拟定了补肾方药,对骨质疏松大鼠给予治疗,探讨补肾方药对骨代谢的作用机理,阐明补肾方药的整体调节作用,以期开发疗效确切、毒副作用较少的防治骨质疏松的新药提供实验依据。

作者单位: 050017 石家庄,河北医科大学中西医结合基础理论研究室

材料和方法

1. 地塞米松诱发的骨质疏松模型: 选用 6 月龄 Wistar 大鼠, 肌肉注射地塞米松, 每周 2 次, 用量为 0.1 mg/100 g 体重, 连续 5 周, 然后给予补肾中药治疗 3 个月。股动脉放血处死大鼠, 取标本进行各种指标的测定。

2. 卵巢切除诱发的骨质疏松模型: 选用 8 月龄 SD 大鼠, 1% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉 (40 mg/kg 体重), 无菌条件下, 经背部正中切口切除双侧卵巢, 术后 1 周, 给予补肾中药。股动脉放血处死大鼠, 取标本进行各种指标的测定。

3. 老年性骨质疏松模型: 选用自然衰老的 20 月龄 SD 大鼠, 给予补肾中药治疗 3 个月, 3 月龄大鼠为低龄对照组。股动脉放血处死大鼠, 取标本进行各种指标的测定。

4. 补肾方药的组成: 以六味地黄为基础加助阳药淫羊藿、肉苁蓉等, 水煎浓缩后灌喂大鼠。

5. 骨密度和骨形态计量学测定: 骨密度测定采用双能 X 射线骨密度仪。骨形态计量学测定指标: (1) 骨小梁体积百分比 (TBV%)、(2) 骨小梁形成表面百分比 (TFS%)、(3) 骨小梁吸收表面百分比 (TRS%)。

6. 骨生物力学测定: 采用英国 QTS 流变仪, 指标: 最大载荷、最大挠度、弹性载荷、弹性挠度。

7. 分子生物学指标的测定: 采用 Northern blotting 方法, 免疫组化、Western 印迹及 RT-PCR 方法检测基因表达。

8. 统计学分析: 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据经 Excel 软件统计处理, 组间比较 t 检验。

结 果

1. 补肾方药对大鼠骨密度的影响

地塞米松和卵巢切除均使大鼠股骨和胫骨骨密度降低 ($P < 0.05$), 补肾中药可明显防止地塞米松和卵巢切除诱发的大鼠骨量丢失, 见表 1 和表 2。

表 1 补肾方药对地塞米松诱发的骨质疏松大鼠骨密度 (BMD) 的影响 ($\bar{x} \pm s$ g/cm²)

组别	n	股骨 BMD	胫骨 BMD
对照组	12	0.228 ± 0.025	0.197 ± 0.023
地塞米松组	12	0.197 ± 0.021 [*]	0.172 ± 0.032 [*]
补肾方药组	12	0.239 ± 0.017 [#]	0.204 ± 0.008 [#]

注: 与对照组比较^{*} $P < 0.05$; 与地塞米松组比较[#] $P < 0.05$

表 2 补肾方药对卵巢切除诱发的骨质疏松大鼠骨密度 (BMD) 的影响 ($\bar{x} \pm s$ g/cm²)

组别	n	股骨 BMD	胫骨 BMD
假手术组	8	0.276 ± 0.034	0.247 ± 0.029
卵巢切除组	8	0.241 ± 0.013 [*]	0.222 ± 0.013 [*]
补肾方药组	7	0.255 ± 0.017 [#]	0.228 ± 0.014

注: 与假手术组比较^{*} $P < 0.05$; 与卵巢切除组比较[#] $P < 0.01$

2. 补肾方药对大鼠骨形态计量学指标的影响

卵巢切除组与假手术组比较, 骨小梁体积百分比 (TBV%) 显著降低 ($P < 0.01$), 骨小梁形成表面百分比、骨小梁吸收表面百分比均显著增加, 分别为 $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ 。经补肾方药治疗 3 个月后, 大鼠骨小梁体积百分比显著增加 ($P < 0.01$), 骨小梁形成表面百分比和骨小梁吸收表面百分比显著降低 (分别为 $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 见表 3。

表 3 补肾方药对卵巢切除大鼠骨形态计量学指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	n	TBV	TFS	TRS
假手术组	5	16.52 ± 3.05	3.96 ± 2.10	2.14 ± 0.57
卵巢切除组	8	6.33 ± 2.00 ^{**}	14.34 ± 2.44 ^{**}	4.39 ± 1.74 [*]
补肾方药	7	13.14 ± 2.93 [#]	7.48 ± 4.01 ^{#*}	1.96 ± 1.35 [#]

注: 与假手术组比较^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$, 与卵巢切除组比较[#] $P < 0.05$, ^{#*} $P < 0.01$

老龄组与低龄组比较骨小梁体积百分比 (TBV%)、骨小梁形成表面百分比及骨小梁吸收表面百分比均显著降低, 分别为 $P < 0.02$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.01$ 。经补肾方药治疗 3 个月后, 大鼠骨小梁体积百分比、骨小梁形成表面百分比和骨小梁吸收表面百分比显著增加 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 补肾方药对老年大鼠骨形态计量学指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	n	TBV	TFS	TRS
低龄组	10	17.93 ± 3.97	10.54 ± 3.26	5.61 ± 1.95
老龄组	9	13.62 ± 2.25 [*]	5.10 ± 1.87 ^{**}	2.69 ± 3.18 ^{**}
补肾方药	7	16.64 ± 3.05 [#]	7.34 ± 2.33 [#]	4.01 ± 1.27 [#]

注: 与低龄组比较^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$, 与老龄组比较[#] $P < 0.05$

3. 补肾方药对卵巢切除骨质疏松大鼠骨生物力学的影响

卵巢切除大鼠与假手术组比较股骨和胫骨最大负荷和弹性负荷均降低 ($P < 0.05$)。经补肾方药治疗 3 个月后, 股骨和胫骨的最大负荷显著升高 ($P <$

0.05), 见表 5 和表 6。

4. 补肾方药对骨质疏松大鼠血清骨代谢相关指标的影响

血清钙和磷在对照组、地塞米松组和补肾方药组之间无统计学差异。与对照组相比, 地塞米松组大鼠血清骨钙素(GBP)降低, 碱性磷酸酶(ALP)升高($P < 0.05$)。经补肾方药治疗 3 个月后, 血清骨钙素升高, 碱性磷酸酶降低($P < 0.05$), 见表 7。

血清钙和磷在假手术组、卵巢切除组和补肾方

药组之间无统计学差异。与假手术组相比, 卵巢切除组大鼠血清雌二醇明显降低($P < 0.05$), 黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)明显升高($P < 0.05$)。经补肾中药治疗 3 个月后, 血清雌二醇升高, 黄体生成素和卵泡刺激素也明显升高($P < 0.05$), 见表 8。

老龄组大鼠与低龄组大鼠比较 PTH 明显升高($P < 0.05$)。CT、ALP、Ca、P 在各组之间未见明显差异($P < 0.05$), 见表 9。

表 5 补肾方药对卵巢切除骨质疏松大鼠股骨骨生物力学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	最大负荷(g)	最大挠度(mm)	弹性负荷(g)	弹性挠度(mm)
假手术组	7	16127.4 ± 1747.4	0.73 ± 0.09	12270.0 ± 1628.4	0.40 ± 0.04
卵巢切除组	8	12889.5 ± 2852.0 [*]	0.67 ± 0.23	9867.4 ± 2422.8 [*]	0.39 ± 0.13
补肾方药组	9	14831.2 ± 1674.6 [#]	0.75 ± 0.11	11150.7 ± 1671.4	0.44 ± 0.10

注: 与假手术组比较^{*} $P < 0.05$; 与卵巢切除组比较[#] $P < 0.05$

表 6 补肾方药对卵巢切除骨质疏松大鼠胫骨骨生物力学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	最大负荷(g)	最大挠度(mm)	弹性负荷(g)	弹性挠度(mm)
假手术组	7	10930.0 ± 847.8	0.92 ± 0.26	8668.0 ± 813.8	0.66 ± 0.28
卵巢切除组	8	10085.2 ± 871.2 [*]	0.89 ± 0.28	7986.8 ± 769.5 [*]	0.65 ± 0.28
补肾方药组	9	10989.7 ± 933.8 [#]	1.08 ± 0.28	8396.9 ± 1187.3	0.78 ± 0.28

注: 与假手术组比较^{*} $P < 0.05$; 与卵巢切除组比较[#] $P < 0.05$

表 7 补肾方药对地塞米松诱发的骨质疏松大鼠血清骨代谢相关指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	BGP(ng/ml)	E ₂ (pg/ml)	ALP(KU)
对照组	12	3.28 ± 1.76	2.23 ± 0.43	1.96 ± 0.56	5.81 ± 0.08	29.28 ± 11.46
地塞米松组	12	3.18 ± 2.93	2.57 ± 0.69	1.17 ± 0.45 [*]	3.76 ± 0.76	50.67 ± 17.50 [*]
补肾方药组	12	3.06 ± 2.64	2.99 ± 0.73	1.75 ± 0.63 [#]	4.41 ± 0.76	36.75 ± 16.59 [#]

注: 与对照组比较^{*} $P < 0.05$; 与地塞米松组比较[#] $P < 0.05$

表 8 补肾方药对卵巢切除诱发的骨质疏松大鼠血清骨代谢相关指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	E ₂ (pg/ml)	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)
对照组	8	2.46 ± 0.47	2.63 ± 0.54	2.62 ± 1.41	3.80 ± 0.82	0.34 ± 0.20
卵巢切除组	8	2.07 ± 0.50	3.32 ± 0.91	1.07 ± 0.68 [*]	4.66 ± 0.82	0.55 ± 0.31 [*]
补肾方药组	7	2.50 ± 0.26	3.49 ± 0.62	2.76 ± 1.69 [#]	5.56 ± 0.73	1.01 ± 1.26 [#]

注: 与对照组比较^{*} $P < 0.05$; 与卵巢切除组比较[#] $P < 0.05$

表 9 补肾方药对老龄大鼠血清 PTH、CT、ALP、Ca、P 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	CT(pg/ml)	PTH(pg/ml)	ALP(KU)
对照组	10	2.5 ± 0.7	2.5 ± 0.7	263.0 ± 97.7	61.2 ± 61.6	42.7 ± 9.2
老龄组	9	2.6 ± 0.2	2.3 ± 0.4	356.8 ± 130.7	106.3 ± 15.1 [*]	50.3 ± 30.3
中药组	7	2.4 ± 0.1	2.1 ± 0.2	216.4 ± 90.6	106.5 ± 64.0	53.0 ± 21.5

注: 老龄组与低龄组比较^{*} $P < 0.05$

5. 补肾方药对骨质疏松大鼠尿液骨代谢相关指标的影响

与对照组比较,地塞米松组尿钙与尿肌酐比值明显升高($P < 0.05$),尿磷与尿肌酐比值、尿羟脯氨酸与肌酐比值均显著降低($P < 0.05$)。补肾方药治疗3个月后,尿钙与尿肌酐比值明显降低($P < 0.05$),尿磷与尿肌酐比值和尿羟脯氨酸与肌酐比值明显升高($P < 0.05$),见表10。

表10 补肾方药对地塞米松诱发的骨质疏松大鼠尿液骨代谢相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿 HOP/Cr	尿 Ca/Cr	尿 P/Cr
对照组	12	17.47 $\pm$ 1.81	0.39 $\pm$ 0.13	4.90 $\pm$ 1.81
地塞米松组	12	9.65 $\pm$ 3.81 [*]	1.08 $\pm$ 0.31 [*]	2.22 $\pm$ 1.50 [*]
补肾方药组	12	16.16 $\pm$ 3.78 [#]	0.53 $\pm$ 0.29 [#]	4.78 $\pm$ 1.53 [#]

注:与对照组比较^{*} $P < 0.05$;与地塞米松组比较[#] $P < 0.05$

与假手术组比较,卵巢切除组尿钙与尿肌酐比值,尿磷与尿肌酐比值和尿羟脯氨酸与肌酐比值均明显升高($P < 0.01$)。补肾方药治疗3个月后,尿钙与尿肌酐比值和尿羟脯氨酸与肌酐比值明显降低($P < 0.01$),见表11。

表11 补肾方药对卵巢切除骨质疏松大鼠尿液骨代谢相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿 HOP/Cr ($\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$)	尿 Ca/Cr ($\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$)	尿 P/Cr ($\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$)
假手术组	9	2.87 $\pm$ 2.14	1.48 $\pm$ 0.65	16.76 $\pm$ 8.52
卵巢切除组	9	4.15 $\pm$ 1.91 ^{**}	3.67 $\pm$ 1.63 ^{**}	50.77 $\pm$ 27.90 ^{**}
补肾方药组	9	2.35 $\pm$ 0.79 [#]	1.21 $\pm$ 0.64 [#]	50.23 $\pm$ 17.45

注:与假手术组比较^{**} $P < 0.01$;与卵巢切除组比较[#] $P < 0.01$

老龄组与低龄组比较,尿钙与尿肌酐比值均明显升高($P < 0.05$),尿磷与尿肌酐比值,老龄组与低龄组比显著降低($P < 0.05$)。补肾方药治疗3个月后,尿钙与尿肌酐比值明显降低($P < 0.05$),尿磷与尿肌酐比值有升高趋势,尿羟脯氨酸与肌酐比值3组之间无统计学差异,见表12。

表12 补肾方药对老年骨质疏松大鼠尿液骨代谢相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿 HOP/24h (μmol)	尿 Ca/Cr (mg/g)	尿 P/Cr (mg/g)
低龄组	10	1.66 $\pm$ 1.25	45.56 $\pm$ 20.00	509.25 $\pm$ 187.58
老龄组	8	1.23 $\pm$ 0.89	72.72 $\pm$ 20.86 [*]	302.02 $\pm$ 165.26 [*]
补肾方药组	7	1.48 $\pm$ 1.41	46.53 $\pm$ 23.34 [#]	371.27 $\pm$ 140.08

注:老龄组与低龄组比较^{*} $P < 0.05$;补肾方药组与老龄组比较[#] $P < 0.05$

6. 补肾方药对骨质疏松大鼠骨组织中基因表达的影响

与对照组比较,地塞米松组大鼠骨组织中I型胶原和LMP-1 mRNA表达均降低($P < 0.05$)。经补肾中药治疗3个月后二者的表达均上调,与地塞米松组比较差异有显著性($P < 0.05$),见表13。

表13 补肾方药对地塞米松诱发的骨质疏松大鼠骨组织中 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	collagen type I / β -actin	LMP-1/ β -actin
对照组	1.148 $\pm$ 0.294	1.028 $\pm$ 0.406
地塞米松组	0.814 $\pm$ 0.317 [*]	0.333 $\pm$ 0.104 [*]
补肾方药组	1.088 $\pm$ 0.145 [#]	0.823 $\pm$ 0.209 [#]

注:与对照组比较^{*} $P < 0.05$;与地塞米松组比较[#] $P < 0.05$

与假手术组比较,去卵巢组大鼠骨组织中I型胶原和ER α 、ER β mRNA表达均降低($P < 0.05$)。经补肾中药治疗3个月后I型胶原和ER α 、ER β mRNA的表达均上调,与去卵巢组比较差异有显著性($P < 0.05$),见表14。

表14 补肾方药对去卵巢大鼠骨组织中I型胶原和ER mRNA表达的影响

组别	Collagen type I / β -actin	ER α / β -actin	ER β / β -actin
假手术组	0.623 $\pm$ 0.049	0.650 $\pm$ 0.183	1.180 $\pm$ 0.280
去卵巢组	0.165 $\pm$ 0.022 [*]	0.342 $\pm$ 0.135 [*]	0.556 $\pm$ 0.040 [*]
补肾方药组	0.427 $\pm$ 0.132 [#]	0.628 $\pm$ 0.206 [#]	0.800 $\pm$ 0.115 [#]

注:与假手术组比较^{*} $P < 0.05$;与去卵巢组比较[#] $P < 0.05$

7. 补肾方药对骨质疏松大鼠小肠黏膜组织中基因表达的影响

通过RT-PCR方法检测卵巢切除大鼠小肠黏膜组织中VDR mRNA的表达,发现卵巢切除大鼠小肠黏膜组织中VDR mRNA表达水平比假手术组的下降了59.1%,经补肾方药治疗后小肠黏膜组织中VDR mRNA表达水平升高50%。Northern Blotting分析发现补肾方药可提高地塞米松诱发的骨质疏松大鼠小肠黏膜组织中钙结合蛋白的表达。

讨 论

中医学认为“肾为先天之本,主生长发育”,“肾藏精,主骨生髓”,如肾精亏损则不能滋养全身之骨,则骨枯髓减,导致骨痿。在中医理论指导下结合现代药理研究,我们拟定了补肾方药防止大鼠的骨量丢失。

1. 补肾方药对地塞米松所致大鼠骨量丢失的防治作用。

大剂量长期应用地塞米松可导致患者明显的骨量丢失,骨密度下降,骨折危险性增加。对其发病机理的认识尚不完全清楚。本研究发现给予地塞米松后的大鼠骨密度明显降低,骨组织 I 型胶原和骨矿化相关蛋白(LMP-1)表达下降,血清骨钙素降低,尿钙排泄增加,尿磷减少。经补肾方药治疗后大鼠骨密度明显升高,骨组织 I 型胶原和骨矿化相关蛋白(LMP-1)表达上调,血清骨钙素升高,尿钙排泄减少。

I 型胶原占骨组织中有机基质的 90% 以上,是骨盐附着的场所^[3]。而 LMP-1 的表达量的高低与成骨细胞的分化及骨的矿化密切相关^[4,5],骨钙素也是骨矿化中所必需的骨基质蛋白之一^[6]。因此,补肾方药通过提高上述蛋白的表达,及减少尿钙的排泄,增加骨形成,而起到防止大鼠骨量丢失的作用。

2. 补肾方药对卵巢切除所致骨质疏松大鼠骨量丢失的防治作用。

绝经早期骨量的快速丢失,以及雌激素替代疗法对绝经后骨质疏松的防治效果,均提示雌激素降低是绝经后骨质疏松的主要病因。本研究通过切除大鼠卵巢,发现其骨密度减低,骨小梁体积百分比(TBV%)显著降低,骨小梁形成表面百分比、骨小梁吸收表面百分比均显著增加。卵巢切除大鼠骨组织 I 型胶原、ER α 和 ER β mRNA 表达均降低,小肠黏膜 VDR 表达下降。尿钙、尿磷和尿羟脯氨酸排泄均增加。经补肾方药治疗 3 个月后,大鼠骨密度增加,骨小梁形成表面百分比和骨小梁吸收表面百分比显著降低,骨小梁体积百分比显著增加。骨组织 I 型胶原、雌激素受体 α (ER α)和雌激素受体 β (ER β)mRNA 表达均上调,小肠黏膜维生素 D 受体(VDR)表达增加。尿钙、尿磷和尿羟脯氨酸排泄均降低。卵巢切除后大鼠血清雌激素减少,同时骨组织中雌激素受体 α 和雌激素受体 β mRNA 表达降低,导致雌激素对骨代谢的调节作用进一步降低。而小肠黏膜中维生素 D 受体(VDR)表达下降,使小肠对钙的吸收能力下降,肾脏尿钙排泄增加,机体为了维持血钙的恒定,则必需动员骨钙,使骨吸收增加,导致骨质疏松的发生。补肾方药通过逆转上述变化起到防治骨质疏松的作用。

3. 补肾中药对老年性骨质疏松的治疗作用

老年性骨质疏松属低转换型,即反映骨形成及骨吸收的指标均偏低。从本实验结果可以看出,骨小梁体积百分比及骨小梁形成表面百分比、骨小梁吸收表面百分比,老年组大鼠均低于 3 月龄大鼠,且差异有显著性。这是由于随着年龄的增长,骨形成绝对不足而骨吸收相对增加所致。

补肾方药对老年性大鼠骨质疏松治疗 3 个月后,发现与未经治疗的老龄大鼠相比,反映骨量水平的主要指标-骨小梁体积百分比显著升高。同时骨小梁形成表面百分比(骨形成参数)和骨小梁吸收表面百分比均显著增加。

药化分析表明,该补肾方药中含有黄酮类成分,主要为淫羊藿甙,黄酮类具有植物雌激素样作用。异丙氧黄酮能够提高绝经后骨质疏松患者的骨密度,降低骨折发生率^[7]。体外研究发现:异丙氧黄酮促进成骨样细胞增殖及成骨细胞对 I 型胶原的合成和分泌,同时提高成骨细胞碱性磷酸酶的活性^[8]。

综上所述,补肾方药通过作用于不同组织和器官,如肾脏、小肠、骨组织等,多环节、多途径调节骨质疏松大鼠的骨形成与骨吸收,促使其达到骨形成与骨吸收相偶联,而防治骨质疏松。

参 考 文 献

1. Netelevitz M. Estrogen therapy and osteoporosis: principles and practice. Am J Med Sci. 1997;313:2-12.
2. Licata AA. Bisphosphonate therapy. Am J Med Sci. 1997;313:17-22.
3. Lynch MP, Stein JL, Stein GS et al. The influence of collagen type I on the development and maintenance of the osteoblasts phenotype in primary and passaged rat calvarial osteoblasts: modification of expression gene supporting cell growth, adhesion and extracellular matrix mineralization. Exp Cell Res. 1995;216(1):35-45.
4. Scott DB, Liu YS, Hair GA, et al. LMP-1, A LIM-domain protein, mediates BMP-6 effects on bone formation. Endocrinology, 1998, 139: 5125-5134.
5. Kim CH, Cheng SL, Kim GS. Effects of dexamethasone on proliferation, activity and cytokine secretion of normal human bone marrow stromal cells: possible mechanism of glucocorticoid-induced bone loss. J Endocrinol, 1999, 162:371-379.
6. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. Clin Chem, 1999, 45:1359-1368.
7. Agnusdei D, Camporeale A, Zacchei F, et al. Effects of ipriflavone on bone mass and bone remodeling in patients with established postmenopausal osteoporosis. Curr Therap Res, 1992, 51:82-91.
8. Benvenuti S, Tarini A, Frediani U, et al. Effects of ipriflavone and its metabolites on a clonal osteoblastic cell line. J Bone Miner Res, 1991, 6:987-994.